

зуются с целью усиления и поддержания объема мышечной массы, облегчения произвольного мышечного сокращения, увеличения и поддержания объема движений в суставах и уменьшения спастичности. Известно, что тренировочный эффект электростимуляции связан как с непосредственной активизацией больших мотонейронов типа α , так и с облегчающими эффектами со стороны кожных афферентов на эти мотонейроны. Тренирующий эффект электростимуляции на мышечный аппарат сравним лишь с тренирующим эффектом произвольных сокращений очень высокой интенсивности. Однако в отличие от активных физических упражнений, оказывающих прямые активизирующие влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, при нервно-мышечной электростимуляции эти влияния минимальны и носят преимущественно локальный характер. Это обстоятельство позволяет использовать электростимуляцию для мышечной тренировки в любом периоде мозгового инсульта. Кроме непосредственного воздействия на нервно-мышечный аппарат, электростимуляция способствует улучшению кровоснабжения сокращающихся мышц, что сопровождается усилением обменных и пластических процессов.

Поскольку при центральных парезах состояние нервно-мышечного аппарата, как правило, не меняется, для электростимуляции мышц используются переменные токи звукового диапазона частотой 2-20 кГц, модулированные по амплитуде и частоте, либо одно- и двухфазные импульсы сформированные в виде посылок и пауз. Наиболее распространенным вариантом токов звукового диапазона являются синусоидальные модулированные токи, генерируемые аппаратами типа «Амплипульс» и «Амплидин».

Электростимулирующие электроды размещают на мышцах с учетом локализации, так называемых, «двигательных точек», представляющих собой зоны с наименьшим порогом возбудимости. Прямоугольные электроды размером 1×3 см накладывают перпендикулярно ходу мышечных волокон, в местах расположения двигательных окончаний, там, где не содержится толстых фасций. Расстояние между электродами составляет 2-3 см, в зависимости от длины мышцы. Это обеспечивает равномерное возбуждение всех мышечных волокон. Размещение стимулирующих электродов производят на антагонистах спастических мышц, то есть на разгибателях руки и сгибателях ноги. Время одной процедуры электростимуляции – 15 минут, курс – 20 процедур.

Как показали проведенные исследования, включение такой методики электростимуляции в комплексное лечение больных с постинсультными спастическими парезами способствует усилению произвольной активности в стимулируемых мышцах, увеличению мышечной силы в них и снижению повышенного мышечного тонуса в спастических антагонистах.

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Махнева Н.В.

*ГУ «Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, e-mail: makhneva@mail.ru*

Врожденный буллезный эпидермолиз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которые развиваются вследствие врожденного дефекта в генах, кодирующих разные протеины дермо-эпидермального соединения, и проявляются неустойчивостью кожного покрова к механическим воздействиям с развитием травмо-индуцированных пузырей и эрозий. Спектр клинических проявлений велик: от локализованных пузырей на коже конечностей до генерализованных пузырей на коже и слизистой оболочке полости рта с вовлечением в патологический процесс других органов и тканей.

В настоящее время врожденный буллезный эпидермолиз включает в себя около 30 фенотипически и генотипически разных состояний, имеющих общий признак – механическая слабость или хрупкость покровного эпителия. Неустойчивость этой ткани к любым воздействиям, даже к минимальной травме приводит к развитию пузырей и/или эрозий. Эпителизация эрозивных дефектов происходит с формированием милиумов и рубцовой атрофии. Дополнительными «полезными» клиническими признаками являются избыточная грануляция ткани, кератодермия ладоней и подошв, диспигментация кожного покрова и дистрофия ногтей. Редко наблюдаются выпадение волос или алопеция, альбопапуроидные элементы и гипо- или гипергидроз. С возрастом некоторые клинические проявления болезни могут либо исчезнуть, либо проявиться. Речь идет о «суррогатных» диагностических признаках, зависящих от возраста. Например, рубцы, дистрофия ногтей, милиумы и избыточная грануляция ткани могут развиваться спустя несколько месяцев после рождения или даже лет. Отсутствие их в период раннего детства не позволяет точно диагностировать тип и подтип врожденного буллезного эпидермолиза. Сходно, избыточная грануляция ткани как патогномичный признак для пограничного типа врожденного буллезного эпидермолиза у некоторых пациентов может полностью исчезнуть с возрастом. Некоторые признаки, такие как альбопапуроидные элементы или кожная аплазия могут присутствовать, более чем у одного типа или подтипа врожденного буллезного эпидермолиза. Это делает их недостаточно специфичными и надежными в целях диагностического «инструмента».

В большинстве случаев диагноз врожденного буллезного эпидермолиза при наличии характерной клиники не вызывает сомнения.

Однако при отсутствии семейной истории и/или наличии атипичных клинических проявлений требует от врача клинический опыт и знаний. Так, в неонатальный период все типы врожденного буллезного эпидермолиза имеют сходную клиническую картину и не следует пытаться новорожденному определить тип заболевания. Только в течение жизни в определенные промежутки времени проявляются дополнительные клинические признаки, характерные для каждого типа и подтипа врожденного буллезного эпидермолиза.

Для подтверждения клинического диагноза, определения типа и подтипа врожденного буллезного эпидермолиза применяют гистологический, электронно-микроскопический и иммуногистохимический методы исследования.

По уровню отслойки эпидермиса и формированию пузырей различают 4 основных типа врожденного буллезного эпидермолиза: простой, пограничный, дистрофический и Киндлер-синдром. Для простого типа врожденного буллезного эпидермолиза характерны внутриэпидермальные пузыри на уровне базального и супрабазальных слоев эпидермиса. При пограничном и дистрофическом типах врожденного буллезного эпидермолиза пузыри возникают на уровне базальной мембраны эпидермиса с вовлечением в патологический процесс *lamina lucida* и *sublamina densa* соответственно. При Киндлер-синдроме наблюдают множественную отслойку эпидермиса и дермы на разных уровнях. При этом оценку состояния специфических структур ткани (филаменты кератина; полудесмосомы; якорные фибриллы; *sublamina densa*) проводят с помощью трансмиссионной электронной микроскопии.

В настоящее время наиболее ценным методом диагностики врожденного буллезного эпидермолиза является иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител, направленных к отдельным детерминантам соединений организма, которые в норме экспрессируются в коже. При вовлечении в патологический процесс специфических белков (антигенов) типичная иммуногистохимическая реакция отсутствует. На основании идентификации отсутствующего белка устанавливается тип врожденного буллезного эпидермолиза. При простом типе врожденного буллезного эпидермолиза антигенами-мишенями являются десмоплакин, плакофилин-1, цитокератины 5 и 14, плектин, $\alpha\beta 4$ интегрин; при пограничном типе – ламинин-332, коллаген XVII типа, $\alpha\beta 4$ интегрин; при дистрофическом типе – коллаген VII типа; при Киндлер-синдроме – киндлин-1.

По совокупности полученных данных (анамнез, клинико-морфологическая картина, лабораторные методы исследования) диагностируют тип и подтип врожденного буллезного эпидермолиза.

Основными принципами лечения врожденного буллезного эпидермолиза являются замещение потери тканевой жидкости и использование препаратов, обладающих ранозаживляющим эффектом. Вопрос применения препаратов глюкокортикостероидного ряда дискуссионен. Тем не менее, наблюдаемые клинические случаи и результаты иммуногистохимического исследования диктуют целесообразность включения их в терапию при данной патологии. Фиксация иммунных комплексов (IgG, C3 компонент комплекса) и фибрин в зоне базальной мембраны эпидермиса и волосяных фолликулов свидетельствует о вовлечении в патологический процесс изначально дефектной базальной мембраны как мишени для антител. В результате развивается вторичный аутоиммунный процесс.

Специфической терапии врожденного буллезного эпидермолиза в настоящее время нет. Внедрение молекулярно-биологических методов исследования, позволивших выявить причины возникновения каждого типа и подтипа врожденного буллезного эпидермолиза, открывает новые возможности в создании перспективных методов лечения. Целью этих методов является восстановление синтеза белковых компонентов и функции структурных элементов дермо-эпидермального соединения.

В качестве терапевтического лечения рассматриваются ген-замещение, трансплантация аллогенных фибробластов (для обеспечения нормального синтеза коллагена VII типа), трансплантация клеток костного мозга и инфузия рекомбинантного протеина (коллаген VII типа). Генная и клеточная терапия, имея стратегическое значение, открывает новые перспективы в лечении врожденного буллезного эпидермолиза.

Учитывая клинические проявления и особенности течения болезни, особое внимание уделяют профилактическим мероприятиям по предотвращению возникновений механических повреждений покровного эпителия (эпидермис, слизистые оболочки) и вторичной инфекции. Высокий риск развития специфических экстракожных осложнений требует постоянного наблюдения и отсечных специалистов для их выявления и назначения соответствующих терапевтических и/или хирургических вмешательств. Так, поражение роговицы глаза, приводящее к развитию рубцов и нарушению зрения, требует своевременного офтальмологического вмешательства. Наличие стриктур пищевода – баллонное его расширение (бужирование) и введения дополнительного парентерального питания. Деформация рук и стоп – хирургического вмешательства. Плоскоклеточный рак кожи – активное консервативное и/или хирургическое лечение с последующим мониторингом с целью исключения локального или регионального рецидива. В ряде случаев необходим постоянный лабораторный мониторинг для исключения

остеопороза, остеопении, анемии, амилоидоза, дилатационной кардиомиопатии и других патологий со стороны внутренних органов и систем.

Прогноз врожденного буллезного эпидермолиза значительно варьирует и зависит как от типа и подтипа заболевания, так и от общего состояния пациента. Пациенты, страдающие простыми доминантно-дистрофическим типами врожденного буллезного эпидермолиза, имеют, как правило, благоприятное течение болезни с сохранением социальной активности. В противоположность, пациенты, страдающие пограничным типом врожденного буллезного эпидермолиза имеют высокий риск возникновения смерти в течение первых пяти лет жизни, а пациенты с рецессивно-дистрофическим типом врожденного буллезного эпидермолиза – в молодом возрасте от метастазов плоскоклеточного рака кожи.

Таким образом, пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в междисциплинарном подходе, в основе которого лежит защита чувствительной кожи от травмы с использованием разных перевязочных средств, медикаментозных и/или хирургических вмешательств с целью коррекции возможных осложнений. За последние два десятилетия достигнутые успехи в изучении патогенеза этой тяжелой врожденной патологии на молекулярно-биологическом уровне позволяют ученым возлагать большие надежды на создание новых методов, основанных на молекулярно-генной инженерии.

**К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КУЛЬТУР
КЛЕТОК В ПРОИЗВОДСТВЕ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Миронова Л.Л., Конюшко О.И.,
Попова В.Д., Грачев В.П.

*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова РАМН, Москва,
e-mail: ozherelkov@yandex.ru*

Успехи, достигнутые в борьбе с вирусными заболеваниями, во многом обязаны применению лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на клеточных культурах. «Культуральная эра» в ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН началась с 1954 года – с диагностики эпидемии полиомиелита, с 1956 г. – крупномасштабный выпуск вакцины против полиомиелита на первичных культурах клеток почек обезьян. На этом же субстрате были созданы вакцины против кори и чумы плотоядных. В Институте параллельно готовили вакцину против клещевого энцефалита на первичных культурах куриных эмбрионов.

В 1974 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложила использовать для производства медицинских биологических препаратов (МИБП) линии диплоидных клеток (1),

а позднее и линии гетероплоидных клеток (2). К сожалению, в России до настоящего времени большая часть требуемых препаратов выпускается по-прежнему на первичных культурах клеток.

В лаборатории культур ткани Института было установлено более 100 линий перевиваемых клеток человека, обезьян, крупного рогатого скота, овец, свиней, хомяков, тхорзофреток, морской свинки, кролика. Наиболее перспективные из них сохраняются в жидком азоте.

Линии диплоидных клеток человека обладают неоспоримыми преимуществами перед всеми известными видами культур – способностью сохранять в пассажах стабильными биологические и генетические характеристики, присущие клеткам здорового донора. Стандартность свойств, экономичность и возможность предварительной оценки клеток на безопасность делают диплоидные культуры приемлемым клеточным субстратом для создания МИБП. Начало нашей работы с линиями диплоидных клеток относится к 1962 году. К 1987 г. Было установлено 29 линий диплоидных клеток человека и 4 линии обезьян. В основном линии клеток человека были получены из кожи и мышц эмбриона и одна – из легких эмбриона.

В настоящее время линии наиболее перспективным клеточным субстратом при производстве вакцин считаются линии гетероплоидных клеток. Они обладают высокой пролиферативной активностью, способны расти в промышленных биореакторах, хорошо сохраняются в жидком азоте. Высокая чувствительность гетероплоидных клеток к широкому спектру вирусов позволяет использовать культуры-продуценты, приготовленные из аттестованного банка одной линии, для получения различных вакцин. Нами установлены следующие линии: 455 – из клеток селезенки взрослой зеленой мартышки, 2688 С – из семенников новорожденной зеленой мартышки, 2688 П – из почек той же обезьяны, 2688 М – из мозга того же животного, 4179 – из клеток сердца и языка эмбриона зеленой мартышки, 4647 – из клеток почек взрослой зеленой мартышки, 4921 – из кожи и мышц эмбриона зеленой мартышки, 10251 – из мозжечка зеленой мартышки, 4184 – из клеток почек эмбриона овцы, Таурис 1-3 – из почек теленка.

В результате некачественного хранения культур в криобанке часть линий была утеряна. Теперь мы располагаем 11 линиями диплоидных клеток человека, 1 линией диплоидных клеток зеленой мартышки и 12 линиями гетероплоидных клеток животных. Все оставшиеся линии были обследованы в соответствии с рекомендациями ВОЗ к вакцинным субстратам и полностью им удовлетворяют. Две линии М-22 и 4647 прошли национальное лицензирование. Линию М-22 разрешено использовать для выпуска всех видов медицинских препаратов, а линию 4647 – для получения инактивированных вакцин.